

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sojourn, 100%, płyn do sporządzania inhalacji parowej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sewofluran 100%. Produkt końcowy składa się z tylko z substancji czynnej.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn do sporządzania inhalacji parowej.
Przezroczysty, bezbarwny, lotny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Indukcja i podtrzymywanie znieczulenia ogólnego u dorosłych i u dzieci w każdym wieku, w tym u noworodków urodzonych o czasie (szczegóły dotyczące wieku patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do dawkowania sewofluranu należy stosować specjalnie kalibrowane parowniki w celu dokładnej kontroli stężenia podawanego leku. Wartość MAC (minimalne stężenie pęcherzykowe) dla sewofluranu zmniejsza się wraz ze wzrostem wieku pacjenta i z dodatkiem podtlenu azotu. Dawkę należy dobrać indywidualnie w zależności od wieku i stanu klinicznego pacjenta.

Tabela 1. Wartości MAC w zależności od wieku

Wiek pacjenta (lata)	Sewofluran w tlenie	Sewofluran w N ₂ O(65%) /O ₂ (35%)*
0 - 1 miesiąca	3,3%	2,0%**
1 - < 6 miesięcy	3,0%	2,0%**
6 miesięcy - < 3 lata	2,8%	2,0%**
3-12	2,5%	2,0%**
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* Noworodki urodzone o czasie. Nie ustalono wartości MAC u przedwcześnie urodzonych niemowląt.

** U dzieci w wieku 1-3 lata stosowano mieszaninę 60% N₂O/40% O₂.

Indukcja znieczulenia

Przed zastosowaniem sewofluranu można podać krótko działający barbituran lub inny dożylny środek indukujący, a następnie do oddychania sewofluran.

Indukcja za pomocą sewofluranu może być osiągnięta poprzez wdychanie sewofluranu w stężeniu od 0,5 do 1,0% w tlenie (O₂) razem z podtlenkiem azotu (N₂O) lub bez niego, a następnie przez zwiększanie stężenia sewofluranu o 0,5 do 1,0%, aż do osiągnięcia wymaganego stanu znieczulenia przy stężeniu nie przekraczającym 8% tak u dorosłych jak i u dzieci.

U dorosłych wdychane stężenie sewofluranu nie przekraczające 5% wywołuje na ogół w czasie krótszym niż 2 minuty znieczulenie umożliwiające przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. U dzieci wdychane stężenie sewofluranu nie przekraczające 7% wywołuje na ogół w czasie krótszym niż 2 minuty znieczulenie umożliwiające przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.

Podtrzymywanie znieczulenia

Stopień znieczulenia pozwalający na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego można utrzymać stosując stężenia sewofluranu od 0,5 do 3% w tlenie, z jednoczesnym podawaniem podtlenku azotu lub bez podtlenku azotu.

Wybudzenie

Czas wybudzenia po znieczuleniu sewofluranem jest na ogół krótki. Dlatego pacjentom znieczulonym sewofluranem należy po operacji podać wcześniej leki przeciwbólowe. Podobnie jak w przypadku innych halogenowych środków znieczulenia ogólnego wielokrotne dawkowanie w krótkim okresie czasu powinno przebiegać pod ścisłym nadzorem.

Zaburzenia czynności wątroby

Sewofluran nie powinien być podawany pacjentom z niewyjaśnionymi umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z żółtaczką, gorączką i/lub eozynofilią w połączeniu z halogenowymi środkami znieczulenia ogólnego.

Niewydolność nerek

Z powodu niewielkiej liczby przebadanych pacjentów nie ustalono w pełni bezpieczeństwa stosowania sewofluranu u pacjentów z niewydolnością nerek (początkowe stężenie kreatyniny powyżej 133 μmol/litr). Dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek sewofluran należy stosować ostrożnie.

W niektórych badaniach prowadzonych na szczurach, u zwierząt poddanych działaniu związku A (eter fluorometylowy pentafluoroizopropenyli (PIFE)) stwierdzono nefrotoksycyzość przekraczającą poziom obserwowany w zwykłych badaniach klinicznych. Mechanizm nefrotoksycyzości u szczurów jest nieznan i nie ustalono jego odniesienia do człowieka (patrz punkt 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Dla pacjentów z niewydolnością nerek zalecane jest pooperacyjne monitorowanie czynności nerek.

Sposób podawania

Podanie wziewne. Sewofluran podaj się za pomocą maski lub poprzez intubację wewnątrzchawiczą. Sewofluran powinien być podawany wyłącznie przez osoby przeszkolone w podawaniu znieczulenia ogólnego. Należy zapewnić bezpośredni dostęp do sprzętu służącego do utrzymywania drożności dróg oddechowych, sztucznej wentylacji, dopływu tlenu i resuscytacji krążeniowej. Do dawkowania sewofluranu należy stosować specjalnie kalibrowane parowniki w celu dokładnej kontroli stężenia podawanego leku. Jeśli dojdzie do przesuszenia pochłaniacza CO₂, powinien on zostać wymieniony przed rozpoczęciem podawania sewofluranu (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Sewofluranu nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na sewofluran lub inne halogenowe środki znieczulenia ogólnego.

Sewofluran jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem genetycznie uwarunkowanej hipertermii złośliwej.

Sewofluran nie powinien być podawany pacjentom z niewyjaśnionymi umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z żółtaczką, gorączką i/lub eozynofilią w połączeniu z halogenowymi środkami znieczulenia ogólnego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze krwi oraz zaburzenia oddychania nasilają się wraz z głębokością znieczulenia.

Zwiększanie stężenia sewofluranu, podczas podtrzymywania znieczulenia, powoduje zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest związane z głębokością znieczulenia i można je skorygować przez zmniejszenie stężenia wdychanego sewofluranu.

Podobnie jak w przypadku wszystkich środków znieczulających, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu sewofluranu pacjentom z hipowolemią, niedociśnieniem lub osłabionym.

Podobnie jak w przypadku wszystkich środków znieczulających, u pacjentów z chorobą wieńcową, aby uniknąć niedokrwienia mięśnia sercowego, istotne jest utrzymanie stałego poziomu parametrów hemodynamicznych.

Sewofluran należy stosować ostrożnie u pacjentów zagrożonych podwyższeniem ciśnienia śródczaszkowego. U tych pacjentów należy podjąć kroki, które spowodują obniżenie ciśnienia śródczaszkowego (np. hiperwentylację).

Z powodu zwiotczającego działania na macicę, podczas zabiegów położniczych zalecana jest ostrożność przy znieczulaniu sewofluranem z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia z macicy.

Hipertermia złośliwa: U osób wrażliwych, silnie działające wziewne środki znieczulenia ogólnego, w tym także sewofluran, mogą wyzwać zwiększony metabolizm mięśni szkieletowych, prowadzący do zwiększenia zapotrzebowania na tlen i zespołu objawów klinicznych, zwanego hipertermią złośliwą. Leczenie hipertermii złośliwej polega na odstawieniu środka wywołującego ten zespół np. sewofluranu, dożylnym podaniu soli sodowej dantrolenu i zastosowaniu leczenia podtrzymującego czynności życiowe. Z powodu ryzyka wystąpienia w odleglejszym czasie niewydolności nerek, należy kontrolować i podtrzymywać diurezę.

Stosowanie wziewnych środków znieczulających wiązano z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, co powodowało w okresie pooperacyjnym zaburzenia rytmu serca i zgony u dzieci. Wydaje się, że największe zagrożenie występuje u pacjentów z utajonym oraz jawnym schorzeniem nerwowo-mięśniowym, zwłaszcza dystrofią mięśniową Duchenne'a. Jednoczesne zastosowanie sukcylocholinylu związane było z większością, choć nie ze wszystkimi z tych przypadków. U pacjentów tych występowało również znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi oraz mioglobinuria. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy typowe dla hipertermii złośliwej, takie jak sztywność mięśni, nagły

wzrost temperatury ciała, zwiększony pobór tlenu i wydalanie dwutlenku węgla. Zaleca się wczesną i energiczną interwencję w celu wyrównania hiperkaliemii i leczenia utrzymujących się zaburzeń rytmu serca, a następnie przeprowadzenie badań w kierunku utajonego schorzenia nerwowo-mięśniowego.

U dzieci z chorobą Pompego, odnotowano rzadkie przypadki arytmii komorowej.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z podstawową chorobą wątroby, w tym z wirusowym zapaleniem wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.8). Pacjenci, którym w krótkich odstępach czasu wielokrotnie podawano halogenowe węglowodory (w tym sewofluran) są narażeni na większe ryzyko uszkodzenia wątroby.

Z powodu niewielkiej liczby przebadanych pacjentów nie ustalono w pełni bezpieczeństwa stosowania sewofluranu u pacjentów z niewydolnością nerek (początkowe stężenie kreatyniny powyżej 133 $\mu\text{mol/litr}$). Dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek sewofluran należy stosować ostrożnie.

W niektórych badaniach prowadzonych na szczurach, u zwierząt poddanych działaniu związku A (eter fluorometylowy pentafluoroizopropenyli (PIFE)) stwierdzono nefrotoksyczność przekraczającą poziom obserwowany w zwykłych badaniach klinicznych. Mechanizm nefrotoksyczności u szczurów jest nieznany i nie ustalono jego odniesienia do człowieka (patrz punkt 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Dla pacjentów z niewydolnością nerek zalecane jest pooperacyjne monitorowanie czynności nerek.

Stosowanie sewofluranu jest kojarzone z napadami drgawek, które występowały u pacjentów w różnym wieku objętych i nie objętych ryzykiem ich występowania. W przypadku potrzeby podania sewofluranu pacjentowi objętemu ryzykiem wystąpienia drgawek należy dokonać oceny klinicznej. Głębokość znieczulenia u dzieci powinna być ograniczona. Stosowanie EEG może pomóc w optymalizacji dawkowania sewofluranu u pacjentów objętych ryzykiem wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8).

U dzieci spotykano się z ruchami dystonicznymi (patrz punkt 4.8).

Przed przeniesieniem pacjenta z sali opieki pooperacyjnej należy dokładnie ocenić stopień wybudzenia ze znieczulenia ogólnego. Czas wybudzenia po znieczuleniu sewofluranem jest na ogół krótki. Dlatego pacjentom znieczulonym sewofluranem należy po operacji podać wcześniej leki przeciwbólowe. Z uwagi na szybkość wybudzania, w około 25% przypadków dzieci były pobudzone i niechętne do współpracy.

Nie jest dobrze znany wpływ wielokrotnego podawania sewofluranu, jednakże nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy pierwszym i kolejnymi podaniami.

U pacjentów z miastenią (*myasthenia gravis*) sewofluran należy stosować ostrożnie.

Jak wszystkie halogenowe środki znieczulenia ogólnego, sewofluran może powodować kaszel podczas indukcji.

Sewofluran może również powodować wydłużenie odstępu QTc. W trakcie leczenia klinicznego, w rzadkich przypadkach prowadziło to do występowania przypadków *torsade de pointes*, dlatego zwłaszcza u starszych pacjentów ze zdiagnozowanym wrodzonym wydłużeniem odstępu QTc sewofluran należy podawać z ostrożnością.

Potencjalne interakcje z pochłaniaczami CO₂

Do reakcji egzotermicznej, szybszego rozkładu sewofluranu i tworzenia się produktów rozkładu

dojść może wtedy, gdy pochłaniacz CO₂ ulegnie przesuszeniu, np. w wyniku przepuszczania suchego gazu przez pojemniki z pochłaniaczem CO₂ przez dłuższy czas. W rzadkich przypadkach informowano o bardzo silnym przegrzaniu zestawu, ulatniających się dymach lub samozapłonie w zestawie do znieczulenia podczas przepuszczania sewofluranu przez przesuszony pochłaniacz CO₂, zwłaszcza zawierający wodorotlenek potasu (np. Baralyme). Nadmierne przegrzanie pojemnika z pochłaniaczem CO₂ może prowadzić do opóźnionego zwiększenia lub nagłego zmniejszenia stężenia wdychanego sewofluranu w porównaniu z ustawieniami parownika.

Obecność produktów rozkładu sewofluranu stwierdzano w obwodzie oddechowym doświadczalnego zestawu anestetycznego, w którym stosowano przesuszone pochłaniacze CO₂ oraz sewofluran w maksymalnym stężeniu (8%) przez dłuższy czas (≥ 2 h). Stężenia formaldehydu stwierdzane w doświadczalnym zestawie anestetycznym (w którym użyto pochłaniaczy z wodorotlenkiem sodu) były zbliżone do stężeń powodujących łagodne podrażnienie dróg oddechowych. Nie wiadomo jakie znaczenie kliniczne mają produkty rozkładu sewofluranu powstające w tym ekstremalnym modelu doświadczalnym.

Należy pamiętać, że nie zawsze wysuszenie pochłaniacza powoduje zmianę wskaźnika barwnego w większości pochłaniaczy CO₂. Zatem pochłaniacze należy wymieniać rutynowo, bez względu na barwę wskaźnika. Kiedy lekarz anestezjolog podejrzewa, że pochłaniacz CO₂ jest przesuszony powinien go wymienić przed rozpoczęciem podawania sewofluranu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Sewofluran nasila działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających, a więc w razie stosowania tych środków zwiotczających razem z sewofluranem, należy modyfikować ich dawki.

Sewofluran wykazuje podobne do izofluranu działanie uwrażliwiające mięsień sercowy na arytmogenny efekt podanej egzogennie adrenaliny.

Wartość MAC dla sewofluranu ulega zmniejszeniu, gdy jest on podawany z podtlenkiem azotu, jak wskazano w tabeli „Wartości MAC w zależności od wieku” (patrz Dawkowanie i sposób podawania).

Można oczekiwać, że benzodiazepiny i opioidy zmniejszają wartość MAC sewofluranu. Opioidy (np. alfentanyl i sufentanyl) użyte równocześnie z sewofluranem mogą doprowadzić do synergicznego spadku częstości bicia serca, ciśnienia krwi i częstości oddechu.

Tak jak w przypadku innych środków, po zastosowaniu dożylnych środków znieczulających, np. propofolu, należy mieć na uwadze podanie sewofluranu w mniejszym stężeniu.

Induktory izoenzymu CYP2E1 (np. izoniazyd i alkohol), poza barbituranami, mogą powodować nasilenie metabolizmu sewofluranu. Po zwiększonej aktywności izoenzymu CYP2E1 wykrywano znaczne zwiększenie stężenia fluorków w osoczu.

Sewofluran może nasilać ujemne działania inotropowe, chronotropowe i dromotropowe β -adrenolityków na drodze blokowania mechanizmów kompensacyjnych układu krążenia. Pacjenci powinni zostać poinformowani o wpływie sewofluranu na β -adrenolityki, a lekarz anestezjolog o przeprowadzanym leczeniu. Należy unikać nagłego przerywania leczenia.

Dawkowanie adrenaliny i noradrenaliny w celu miejscowego opanowywania krwawienia za pomocą iniekcji podskórnych lub dodziąsłowych nie powinno przekraczać dawki 0,1 mg epinefryny w ciągu 10 minut lub 0,3 mg w ciągu godziny u pacjentów dorosłych. Nie zaleca się pozajelitowego

podawania adrenaliny i noradrenaliny.

Nie zaleca się stosowania sewofluranu razem z izoprenalina, ze względu na silne zaburzenia rytmu serca (zwiększona reaktywność sercowo-naczyniowa).

Stosowanie amfetaminy i jej pochodnych, jak również efedryny i jej pochodnych może skutkować przedoperacyjnym przelosem nadciśnieniowym. Wskazane jest przerwanie leczenia tymi lekami na kilka dni przed zabiegiem.

Z uwagi na znane przypadki zapaści w trakcie zabiegu przy równoczesnym stosowaniu innych halogenowych środków znieczulających z inhibitorami MAO, nie można wykluczyć zapaści przy takim użyciu z sewofluranem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Sewofluran należy stosować w okresie ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Jak zaobserwowano w jednym przypadku użycia sewofluranu podczas zabiegu przerwania ciąży, zwiotczające działanie środka na macicę, może prowadzić do zwiększenia krwawienia z macicy. Stosowanie sewofluranu w trakcie porodu jest znane tylko z jednego przypadku cesarskiego cięcia.

Nie wykazano działania teratogenne u zwierząt.

Badania nad płodnością prowadzone na szczurach i królikach, którym podawano sewofluran w dawkach dochodzących do wartości 1 MAC, nie wykazały zaburzenia płodności u osobników obojga płci. Zanotowano zmniejszenie masy ciała płodu oraz zwiększoną ilość zaburzeń kośćca u szczurów w przypadkach dawek toksycznych dla ciężarnych samic, ale u królików nie zaobserwowano niekorzystnych wpływów na płód.

Laktacja:

Należy zachować ostrożność podczas karmienia piersią ponieważ nie wiadomo, czy sewofluran przenika do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jak w przypadku innych środków znieczulenia ogólnego, pacjentów należy poinformować, że zaburzenie sprawności intelektualnej wymaganej do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może się utrzymywać przez pewien okres po znieczuleniu ogólnym. Pacjentom należy zabronić obsługi tych urządzeń w okresie po znieczuleniu sewofluranem.

4.8 Działania niepożądane

Jak wszystkie silnie działające wziewne środki znieczulenia ogólnego, sewofluran może powodować proporcjonalne do dawki zaburzenia oddychania i zmniejszenie siły skurczu mięśnia sercowego. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny lub umiarkowany i są one przejściowe. Nudności i wymioty obserwowane w okresie pooperacyjnym są często spotykanymi następstwami zabiegu chirurgicznego i znieczulenia ogólnego. Mogą być one wywołane przez wziewny środek znieczulenia ogólnego, inne środki podawane w trakcie lub po operacji oraz mogą być reakcją pacjenta na zabieg chirurgiczny.

Badania kliniczne przeprowadzone na ponad 3 200 pacjentach ze Stanów Zjednoczonych i

Europy wskazują, że rodzaj, charakter i częstotliwość występowania działań niepożądanych dotyczących sewofluranu są porównywalne do tych obserwowanych przy stosowaniu innych środków znieczulenia ogólnego.

Bardzo często występują nudności (24%), wymioty (17%) oraz pobudzenie (23%, pacjenci pediatryczni).

Poniższe działania niepożądane odnotowane w trakcie badań klinicznych odnoszące się przynajmniej prawdopodobnie do sewofluranu przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową oraz według malejącej częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$;

Często: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Niezbyt często: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$;

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$);

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Rodzaj, charakter i częstotliwość występowania działań niepożądanych dotyczących sewofluranu są porównywalne do tych obserwowanych u pacjentów pod wpływem leków referencyjnych.

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku na rynek

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku na rynek były zgłaszane dobrowolnie. Nie można zatem ustalić jednoznacznie faktycznej częstości występowania tych zdarzeń i związku ze stosowaniem sewofluranu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	leukopenia leukocytoza
Zaburzenia psychiczne	często*	pobudzenie
	niezbyt często	stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	często	senność zawroty głowy ból głowy
Zaburzenia serca	bardzo często	bradykardia
	często	tachykardia
	niezbyt często	całkowity blok przedsionkowo- komorowy migotanie przedsionków arytmia skurcze dodatkowe komorowe skurcze dodatkowe nadkomorowe skurcze dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często	niedociśnienie
	często	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	kaszel
	często	skurcz krtani zaburzenia układu oddechowego

	niezbyt często	bezdech niedotlenienie astma
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	wymioty nudności
	często	nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zatrzymaniem moczu cukromocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	gorączka hipotermia dreszcze
Badania diagnostyczne	często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej stężenie glukozy we krwi poza granicami normy nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych** nieprawidłowe wyniki liczby białych krwinek zwiększenie stężenia fluorków w surowicy***
	niezbyt często	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej zwiększone stężenie kreatyniny zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Po wprowadzeniu leku na rynek		
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	reakcja anafilaktyczna**** reakcja anafilaktoidalna nadwrażliwość ****
Zaburzenia układu nerwowego	nieznana	konwulsje ruchy dystoniczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	nieznana	obrzęk płuc skurcz oskrzeli duszność**** świszczący oddech****
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieznana	zapalenie wątroby niewydolność wątroby martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nieznana	świąd wysypka**** pokrzywka kontaktowe zapalenie skóry**** obrzęk twarzy****
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	nieznana	drganie mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nieznana	ostra niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	nieznana	hipertermia złośliwa dyskomfort w klatce piersiowej****

* Bardzo częste przypadki u pacjentów pediatrycznych.

** Okazjonalne zmiany przejściowe wyników prób wątrobowych między sewofluranem i lekami referencyjnymi.

*** Podczas znieczulenia i po znieczuleniu indukowanym sewofluranem wystąpić może przejściowe zwiększenie stężenia nieorganicznych fluorków w surowicy. Stężenie

nieorganicznych fluorków osiąga wartość maksymalną w ciągu 2 godzin po zakończeniu znieczulenia sewofluranem i wraca do poziomu przedoperacyjnego w ciągu 48 godzin. W badaniach klinicznych zwiększone stężenie fluorków nie było związane z zaburzeniem czynności nerek.

**** Może być połączona z nadwrażliwością zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu wziewnych środków znieczulenia ogólnego, w tym także sewofluranu.

4.9 Przedawkowanie

Wśród symptomów przedawkowania sewofluranu występują zaburzenia układu oddechowego oraz układu krwionośnego.

W przypadku przedawkowania sewofluranu należy podjąć następujące działania: przerwać podawanie leku, zapewnić drożność dróg oddechowych, rozpocząć wspomaganą lub kontrolowaną wentylację czystym tlenem oraz utrzymywać właściwą czynność układu krążenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Halogenowe leki do znieczulenia ogólnego. Kod ATC: N 01 AB 08.

Zmiany w efektach uzyskanych w badaniach klinicznych odzwierciedlają stężenie środka jaki został przyjęty.

Wpływ na układ krążenia

Podobnie jak w przypadku wszystkich środków znieczulających sewofluran obniża czynności układu sercowo-naczyniowego wraz z ilością podanych dawek. W jednym z badań na ochotniku wzrost stężenia przyjętego sewofluranu odpowiadał zmniejszeniu średniego ciśnienia tętniczego krwi, ale bez zmiany rytmu serca. W tym badaniu nie wykryto zmiany stężenia noradrenaliny w osoczu.

Wpływ na układ nerwowy

U zdrowych pacjentów sewofluran minimalnie wpływa na ciśnienie śródczaszkowe i pozwala na zachowanie reaktywności na CO₂. Nie przeprowadzono takich badań na pacjentach ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym. W przypadku potrzeby podania sewofluranu takim pacjentom, należy zachować ostrożność oraz podjąć kroki mające na celu obniżenie ciśnienia śródczaszkowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Słaba rozpuszczalność sewofluranu w krwi sugeruje, że stężenie pęcherzykowe powinno szybko zwiększać się po indukcji znieczulenia oraz szybko zmniejszać się po zaprzestaniu podawania tego środka.

U ludzi < 5% wchłoniętego sewofluranu jest metabolizowane. Szybka eliminacja sewofluranu z płuc ogranicza do minimum ilość leku, która ulega biotransformacji przy udziale izoenzymu 2E1 cytochromu P450 do heksafluoroizopropanolu (HFIP) z uwalnianiem nieorganicznych fluorków i dwutlenku węgla (lub jednowęglowego fragmentu cząsteczki). HFIP szybko sprzęga się z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany jest z moczem.

Metabolizm sewofluranu może być zwiększony przez znane induktory CYP2E1 (np. izoniazyd i alkohol), ale nie jest indukowany przez barbiturany.

Podczas znieczulenia oraz po nim może nastąpić przejściowy wzrost stężenia nieorganicznych fluorków. Zazwyczaj osiąga ono wartość maksymalną w ciągu 2 godzin po zakończeniu znieczulenia sewofluranem i wraca do poziomu przedoperacyjnego w ciągu 48 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po zastosowaniu do znieczulenia sewofluranu stwierdzono prawidłowe krążenie wątrobowe i nerkowe zwierząt doświadczalnych.

Sewofluran zmniejsza współczynnik metabolizmu mózgowego tlenu analogicznie do izofluranu. Przy stężeniu sięgającym 2,0 MAC obserwowano ok. 50% zmniejszenie współczynnika metabolizmu mózgowego tlenu.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono znacznego wpływu na krążenie mózgowe.

Wśród badanych zwierząt sewofluran znacznie obniżał aktywności EEG w porównaniu do równoważnych dawek izofluranu. Nie ma dowodów na to, że sewofluran jest związany z objawami podobnymi do padaczki w warunkach normokapnii lub hipokapnii. W odróżnieniu od enfluranu nie powiodły się próby wywołania aktywności EEG podobnej do zapaści podczas hipokapnii za pomocą rytmicznej stymulacji słuchowej.

Wykazano, że związek A wykazuje u szczurów minimalne działanie nefrotoksyczne w stężeniach od 50-114 ppm w okresie 3 godzin. Toksyczność charakteryzowała się sporadyczną martwicą komórek w kanalikach bliższych. Mechanizm działania toksycznego na nerki u szczurów jest nieznan i nie ustalono jego odniesienia do człowieka. Przewiduje się, że dla człowieka porównywalny próg nefrotoksyczności wynosi 150-200 ppm. W praktyce klinicznej średnie stężenie związku A wynosi 19 ppm u pacjentów dorosłych (maksymalny: 32 ppm) z użyciem wapna sodowanego jako substancji pochłaniającej CO₂.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Sewofluran jest trwały, gdy przechowuje się go w pomieszczeniu o standardowym oświetleniu. W obecności mocnych kwasów lub w podwyższonej temperaturze nie dochodzi do rozkładu sewofluranu. Sewofluran nie powoduje korozji stali nierdzewnej, mosiądzu, glinu, niklowanego mosiądzu, chromowanego mosiądzu lub stopu miedziowo-berylowego.

Wziewne środki znieczulające mogą ulec rozkładowi chemicznemu w wyniku zetknięcia z pochłaniaczem CO₂ w zestawie do znieczulenia. Jeśli sewofluran podawany jest zgodnie z instrukcją przy zastosowaniu świeżych pochłaniaczy, rozkład jest minimalny, a produkty jego rozkładu są niewykrywalne lub nie są toksyczne. Rozkład sewofluranu i tworzenie się produktów jego rozkładu nasila się gdy wzrasta temperatura pochłaniacza, pochłaniacz CO₂ (zwłaszcza z wodorotlenkiem potasu, np. Baralyme) jest wysuszony, zwiększa się stężenie sewofluranu i zmniejsza przepływ świeżego gazu. Sewofluran może ulegać rozkładowi alkalicznemu dwiema drogami. Pierwsza polega na rozpadzie cząsteczki z której powstaje fluorowódór i eter fluorometylowy pentafluoroizopropenyli (PIFE, związek A). Druga ma miejsce wyłącznie w przypadku użycia przesuszonych pochłaniaczy CO₂ i polega na dysocjacji

sewofluranu do heksafluoroizopropanolu (HFIP) i formaldehydu. HFIP jest związkiem nieczynnym, nie ma działania genotoksycznego, szybko jest sprzęgany z kwasem glukuronowym i usuwany z organizmu, a jego toksyczność jest porównywalna z toksycznością sewofluranu. Formaldehyd jest związkiem powstającym podczas prawidłowych procesów metabolicznych. Przy zetknięciu z mocno przesuszonym pochłaniaczem, formaldehyd może ulec dalszemu rozkładowi do alkoholu metylowego i mrówczanu. W wysokiej temperaturze z mrówczanu może powstać tlenek węgla. Alkohol metylowy może reagować ze związkiem A tworząc jego metoksy pochodną - związek B. Związek B może ulegać dalszej degradacji polegającej na eliminowaniu cząsteczki HF z utworzeniem na poszczególnych etapach związków C, D i E. Gdy pochłaniacz jest mocno przesuszony, dotyczy to zwłaszcza pochłaniaczy zawierających wodorotlenek potasu (np. Baralyme), dojdź może do powstawania formaldehydu, alkoholu metylowego, tlenku węgla, związku A i być może niektórych produktów jego rozkładu - związków B, C i D.

6.3. Okres ważności

5 lat.

Po otwarciu zawartość butelki należy w ciągu 8 tygodni.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą z powodu lotności środka znieczulającego.
Przechowywać butelkę w pozycji pionowej.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

250 ml. Butelka ze szkła oranżowego typu III, zamknięta zakrętką z czarnej żywicy polifenolowej wyścielonej od wewnątrz LDPE oraz wyposażona w żółty pierścień z LDPE.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sewofluran należy podawać wyłącznie przy użyciu specjalnie kalibrowanego dla tego środka parownika za pomocą adaptera zaprojektowanego do użycia z sewofluranem lub innego systemu przeznaczonego do napełniania tego środka.

Nie dopuszczać do wysychania pochłaniacza CO₂ podczas podawania środka z uwagi na notowane przypadki tworzenia się tlenku węgla przy interakcji niektórych halogenowych środków znieczulających z przesuszonymi pochłaniaczami CO₂. Aby zminimalizować ryzyko tworzenia się tlenku węgla w obwodzie oddechowym parownika oraz prawdopodobieństwa podwyższonego poziomu karboksyhemoglobiny, nie należy pozwalać pochłaniaczom CO₂ wysychać. W rzadkich przypadkach informowano o bardzo silnym przegrzaniu zestawu, ułatwiających się dymach lub samozapłonie w zestawie do znieczulenia podczas przepuszczania sewofluranu przez przesuszony pochłaniacz CO₂. Przy podejrzeniu, że pochłaniacz CO₂ jest przesuszony, należy go wymienić.

Należy używać tylko butelki bez ostrego zapachu płynu.

W przypadku, gdy wykorzystane częściowo butelki pozostaje na końcu procedury, elementy mogą być używane przez okres do 8 tygodni.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road,
Morpeth,
Northumberland NE61 3YA,
United Kingdom
Tel : 0044 1670562400
Fax : 0044 1670562543

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19533

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

6.2.2015